

5/27/97

BB

An das  
Deutsche Patentamt  
80397 München



DEUTSCHES PATENTAMT

① Bedingungen des Deutschen Patentamts sind zu richten an:

In der  
Anschrift  
Straße,  
Haus-Nr.  
und ggf.  
Postfach  
angeben

Herrn Patentanwalt  
Dr. Hans D. Boeters  
Bereiteranger 16  
81541 München

**Antrag  
auf Erteilung eines Patents**

196 39 456.2

② Zeichen des Anmelders/Vertragers (max. 20 Stellen)  
8299-GBF

③ Zeichen des Anmelders/Vertragers  
089788 00 88

④ Datum  
28. Sept. 1996

⑤ Der Empfänger in Feld ① ist der  
☐ Anmelder ☐ Zustellungsbevollmächtigte ☒ Vertreter  
ggf. Nr. der Allgemeinen Vollmacht

⑥ Anmelder  
Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH (GBF)  
Mascheroder Weg 1  
38124 Braunschweig

⑦ Vertreter  
Dr. Hans D. Boeters  
Dipl.-Ing. Robert Bauer  
Dr. Enno Meyer  
Bereiteranger 16  
81541 München

⑧ Anmeldercode-Nr.  
Vertragercode-Nr.  
Zustellcode-Nr.

⑨ Bezeichnung der Erfindung (bei Überträge auf gesondertem Blatt - Zisch)  
Epothilon-Derivate, Herstellung und Mittel

⑩ Sonstige Anträge  
Die Anmeldung ist Zusatz zur Patentanmeldung (zum Patent) →  
Prüfungsantrag - Prüfung der Anmeldung (§ 44 Patentgesetz)  
Recherchenantrag - Ermittlung der öffentlichen Druckschriften ohne Prüfung (§ 43 Patentgesetz)  
Lieferung von Abdrucken der amtlichen Druckschriften in ☐ Prüfungsverfahren ☐ Recherchungsverfahren  
Aussetzung des Eröffnungsbeschlusses auf ☐ Monate  
(§ 49 Abs. 2 Patentgesetz) (Max. 15 Mon. ab Anmelde- oder Prioritätsdag)

⑪ Erklärungen  
Teilung/Ausscheidung aus der Patentanmeldung →  
an Lizenzvergabe interessiert (unverbindlich)  
mit vorzeitiger Offenlegung und damit freier Aldernsicht einverstanden (§ 31 Abs. 2 Nr. 1 Patentgesetz)

⑫ Inländische Priorität (Datum, Aktenzeichen der Voranmeldung)  
Ausländische Priorität (Datum, Land, Aktenzeichen der Voranmeldung)

⑬ Gebührzahlung in Höhe von 100,00 DM  
Gebührzahlung ist beigefügt  
Abbuchung von Gebühren auf d. Rückseite des Blattes

⑭ Anlagen  
1. 1 Vertretervollmacht  
2. 1 Erfindungsbezeichnung  
3. 1 Zusammenfassung (ggf. mit Zeichnung)  
4. 20 Seite(n) Beschreibung  
5. 0 ggf. Bezugszeichentafel  
6. 0 Seite(n) Patentansprüche  
7. 11 Anzahl Patentansprüche  
8. 1 Blatt Zeichnungen  
9. 1 Abdruck(en) d. Voranmeld.

⑮ Unterschrift(en)  
(Dr. Boeters)

P 2087  
0.09

PAK 02

Bestell-Nr. 02476 Nachdruck verboten  
Carl Heymanns Verlag AG, Lüneburger Straße 49b, 50838 Köln

02.19. 96. d3S 52  
70CCCA 60 604

BUELEK 4

29659 60 64 12.16.96.52.35  
SEP. 25.96 16:21 49 09 653962

BOETERS & BAUER

PATENTANWÄLTE  
EUROPEAN PATENT ATTORNEYS

BEREITERANGER 15  
D-81541 MÜNCHEN

PA. BOETERS & BAUER  
BEREITERANGER 15, D-81541 MÜNCHEN

DIPLOM.-CHEM. DR. HANS O. BOETERS  
DIPLOM.-ING. ROBERT BAUER  
PHYS. DR. ENNO MEYER

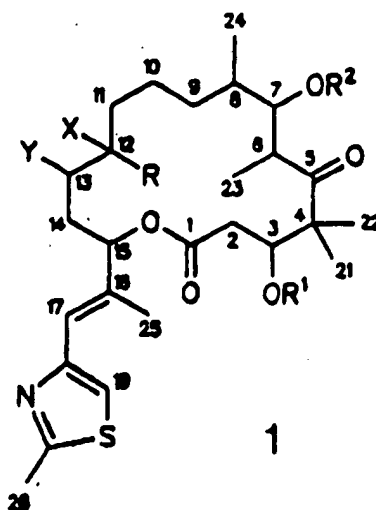
TELEFON: (089) 86 00 88  
TELEFAX: (089) 86 39 82  
TELEGRAMME: PROVENTION, MÜNCHEN

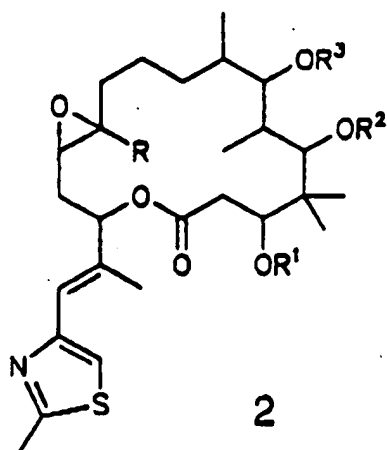
25. September 1996/he

Unser Zeichen: 8299-GBF

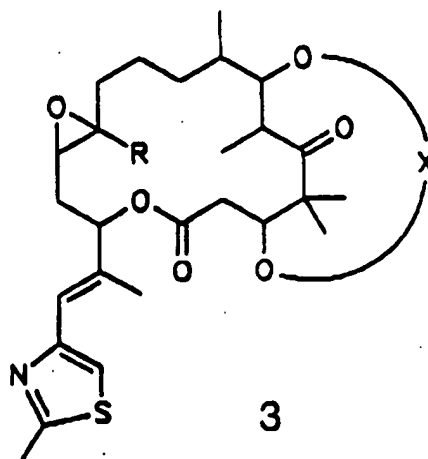
### Epothilonderivate, Herstellung und Mittel

Die vorliegende Erfindung betrifft allgemein Epothilonderivate und deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung die Herstellung der Epothilonderivate der nachfolgend dargestellten allgemeinen Formeln 1 bis 7 sowie deren Verwendung zur Herstellung von therapeutischen Mitteln und Mitteln für den Pflanzenschutz.

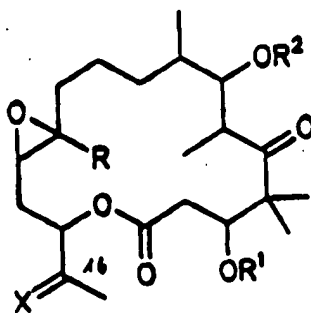




2



3



4

In den vorstehenden Formeln 1 bis Formel 7 bedeuten:

R = H, C<sub>1-4</sub>-Alkyl;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> = H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl,

C<sub>1-6</sub>-Acyl-Benzoyl,

C<sub>1-4</sub>-Trialkylsilyl,

Benzyl,

Phenyl,

C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-,

C<sub>6</sub>-Alkyl-, Hydroxy- und Halogen-  
substituiertes Benzyl bzw. Phenyl;

wobei auch zwei der Reste R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> zu der Gruppierung -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- mit n = 1 bis 6 zusammentreten können und es sich bei den in den Resten enthaltenen Alkyl- bzw. Acylgruppen um gradkettige oder verzweigte Reste handelt.

In der Formel 1 sind X und Y entweder gleich oder verschieden und stehen jeweils für Halogen, OH, O-(C<sub>1-6</sub>)-Acyl, O-(C<sub>1-6</sub>)-Alkyl, O-Benzoyl.

In der Formel 3 steht X allgemein für -C(O)-, -C(S)-, -S(O)-, -CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>-, wobei R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die Bedeutung haben wie oben angegeben, und -SiR<sub>2</sub>-, wobei R die Bedeutung hat wie oben angegeben.

In der Formel 4 bedeutet X Sauerstoff, NOR<sup>3</sup>, N-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, und N-NHCONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, wobei die Reste R<sup>3</sup> bis R<sup>5</sup> die oben angegebene Bedeutung haben.

In der Formel 5 bedeutet X Wasserstoff, C<sub>1-18</sub>-Alkyl, C<sub>1-18</sub>-Acyl, Benzyl, Benzoyl und Cinnamoyl.

Für Epothilon A und B sei verwiesen auf DE-A-41 38 042.

Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel 1 sind ausgehend von Epothilon A und B sowie von deren 3-O- und/oder 7-O-geschützten Derivaten durch Öffnung des 12,13-Epoxids zugänglich. Werden dazu

Durch Reduktion der C-16-Ketogruppe, z.B. mit einem Aluminium- oder Borhydrid, sind die 16-Hydroxyderivate gemäß den allgemeinen Formel 5 erhältlich. Diese können, wenn 3-OH und 7-OH mit entsprechenden Schutzgruppen versehen sind, selektiv acyliert oder alkyliert werden. Die Freisetzung der 3-OH- und 7-OH-Gruppen erfolgt z.B. bei O-Formyl durch  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$ , bei O-p-Methoxybenzyl durch DDQ.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel 6 werden aus Derivaten von Epothilon A und B erhalten, bei denen die 7-OH-Gruppe durch Acyl- oder Ethergruppen geschützt ist, in dem die 3-OH-Gruppe z.B. formyliert, mesyliert oder tosyliert und anschließend durch Behandlung mit einer Base z.B. DBU eliminiert wird. Die 7-OH-Gruppe kann wie oben beschrieben freigesetzt werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel 7 werden aus Epothilon A und B oder deren 3-OH- und 7-OH-geschützten Derivaten durch basische Hydrolyse erhalten, z.B. mit NaOH in MeOH oder MeOH/Wasser. Vorzugsweise werden Verbindungen der allgemeinen Formel 7 aus Epothilon A oder B oder deren 3-OH- oder 7-OH-geschützten Derivaten durch enzymatische Hydrolyse erhalten, insbesondere mit Esterasen oder Lipasen. Die Carboxylgruppe kann mit Diazoalkanen nach Schutz der 19-OH-Gruppe durch Alkylierung in Ester umgewandelt werden.

Ferner können Verbindungen der Formel 7 durch Lactonisierung nach den Methoden von Yamaguchi (Trichlorbenzoylchlorid/DMAP), Corey (Aldrithiol/Triphenylphosphin) oder Kellogg (omega-Bromsäure/Caesiumcarbonat) in Verbindung der Formel 2 umgewandelt werden. Einschlägige Arbeitsmethoden finden sich bei

Inanaga et al. in Bull. Chem. Soc. Japan, 52 (1979) 1989;  
Corey & Nicolaou in J. Am. Chem. Soc., 96 (1974) 5614; und  
Kruizinga & Kellogg in J. Am. Chem. Soc., 103 (1981) 5183.

Ausbeute: 4 mg (19 %) Isomer I  
4 mg (19 %) Isomer II

Isomer I

R<sub>f</sub> (Dichlormethan/Aceton, 85 : 15): 0.46

IR (Film):       $\nu$  = 3440 (m, b, Sch), 2946 (s, Sch), 1734 (vs), 1686 (m), 1456 (m), 1375 (w), 1256 (s, Sch), 1190 (w, b, Sch), 1071 (m, Sch), 884 (w), 735 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (20/70 eV): m/e (%) = 493 (43 [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>), 394 (47), 306 (32), 206 (30), 181 (40), 166 (72), 139 (100), 113 (19), 71 (19), 57 (24), 43 (24).

Hochauflösung: C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>O<sub>6</sub>NS      ber.: 493.2498 für [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>  
gef.: 493.2478

Isomer II

R<sub>f</sub> (Dichlormethan/Aceton, 85 : 15): 0.22

IR (Film):       $\nu$  = 3484 (s, b, Sch), 2942 (vs, Sch), 1727 (vs), 1570 (w), 1456 (m), 1380 (m), 1265 (s), 1190 (w), 1069 (m), 975 (w),  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (20/70 eV): m/e (%) = 493 (21 [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>), 394 (12), 306 (46), 206 (37), 181 (63), 166 (99), 139 (100), 113 (21), 71 (23), 57 (33), 43 (28).

Hochauflösung: C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>O<sub>6</sub>NS      ber.: 493.2498 für [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>  
gef.: 493.2475

mmol) 98 %-iger Ameisensäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Eis/Natriumchlorid abgekühlt. Nach Erreichen von  $-15^{\circ}\text{C}$  werden dem Reaktionsgemisch  $40\ \mu\text{l}$  ( $0.423\ \text{mmol}$ ) Essigsäureanhydrid zugegeben und 70 Minuten bei  $-15^{\circ}\text{C}$  gerührt. Nachdem ein Dünnschichtchromatogramm keinen vollständigen Umsatz anzeigt, werden dem Reaktionsgemisch weitere  $6\ \text{mg}$  ( $0.047\ \text{mmol}$ ) Dimethylaminopyridin,  $7\ \mu\text{l}$  ( $0.047\ \text{mmol}$ ) Triethylamin,  $2\ \mu\text{l}$  98 %-ige Ameisensäure ( $0.047\ \text{mmol}$ ) und  $4\ \mu\text{l}$  ( $0.047\ \text{mmol}$ ) Essigsäureanhydrid zugesetzt und 60 Minuten gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt, mit  $1\ \text{M}$  Phosphatpuffer pH 7 versetzt und die wässrige Phase viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt mit Hilfe der präparativen Schichtchromatographie (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton, 90 : 10). Ausbeute:  $5\ \text{mg}$  (18 %)

$R_f$  (Dichlormethan/Aceton. 90 : 10): 0.67

IR (Film):  $\nu_{\text{max}}$  = 3497 (w, b, Sch), 2940 (s, b, Sch), 1725 (vs), 1468 (m, b, Sch), 1379 (m), 1265 (s), 1253 (s), 1175 (vs), 972 (m, b, Sch), 737 (s)  $\text{cm}^{-1}$

MS (20/70 eV):  $m/e$  (%) = 613 (9 [ $M^+$ ]), 567 (43), 472 (63), 382 (23), 352 (21), 164 (100), 151 (33), 96 (31), 69 (17), 44 (26).

Hochauflösung:  $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_9\text{NSCl}$  ber.: 613.2112 für [ $M^+$ ]  
gef.: 613.2131

(Laufmittel: Dichlormethan/Aceton, 95 : 5 - grad - nach Dichlormethan/Aceton, 85 : 15).

Ausbeute: (20 t)

R<sub>f</sub> (Dichlormethan/Aceton, 75 : 25): 0.27

IR (Film):      ny      =      3413 (s, b, Sch), 2965 (vs, Sch), 1734 (vs), 1458 (m, b, Sch), 1383 (m, Sch), 1264 (s, b, Sch), 1184 (m, b, Sch), 1059 (s, Sch), 966 (s), 885 (w), 737 (m)  $\text{cm}^{-1}$

MS (20/70 eV): m/e (z) = 495 (6 [M<sup>+</sup>]), 477 (8), 452 (12), 394 (9), 364 (16), 306 (49), 194 (19), 178 (35), 164 (100), 140 (40), 83 (21), 55 (27).

Hochauflösung:  $C_{26}H_{41}O_6NS$  ber.: 495.2655 für  $(M^+)$   
gef.: 495.2623

### Beispiel 6:

**Verbindung 3a-d (a-d sind Stereoisomere)**

100 mg (0.203 mmol) Epothilon werden in 3 ml Pyridin gelöst, mit 50  $\mu$ l (0.686 mmol) Thionylchlorid versetzt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit 1 M Phosphatpuffer pH 7 versetzt und die wäßrige Phase viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung des Rohproduktes und Trennung der vier Stereoisomeren 3a-d erfolgt mit Hilfe der präparativen Schichtchromatographie (Laufmittel: Toluol/Methanol, 90 : 10).



MS (20/70 eV): m/e (%) = 539 (27 [M<sup>+</sup>]), 475 (17), 322 (41), 306 (67), 222 (16), 206 (17), 194 (19), 178 (32), 164 (100), 151 (33), 129 (18), 113 (15), 96 (39), 81 (23), 64 (58), 57 (42), 41 (19).

Hochauflösung: C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>O<sub>7</sub>NS<sub>2</sub> ber.: 539.2011 für [M<sup>+</sup>]  
gef.: 539.1998

Verbindung 3c

Ausbeute: 4 mg (4 %)

R<sub>f</sub> (Toluol/Methanol, 90 : 10): 0.38

MS (20/70 eV): m/e (%) = 539 (51 [M<sup>+</sup>]), 322 (22), 306 (53), 222 (36), 178 (31), 164 (100), 151 (41), 96 (25), 81 (20), 69 (26), 55 (25), 41 (25).

Hochauflösung: C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>O<sub>7</sub>NS<sub>2</sub> ber.: 539.2011 für [M<sup>+</sup>]  
gef.: 539.2001

Verbindung 3d

Ausbeute: 1 mg (1 %)

R<sub>f</sub> (Toluol/Methanol, 90 : 10): 0.33

MS (20/70 eV): m/e (%) = 539 (69 [M<sup>+</sup>]), 322 (35), 306 (51), 222 (41), 178 (31), 164 (100), 151 (46), 96 (31), 81 (26), 69 (34), 55 (33), 41 (35)

Hochauflösung: C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>O<sub>7</sub>NS<sub>2</sub> ber.: 539.2011 für [M<sup>+</sup>]  
gef.: 539.1997

Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 1 M Natriumdi-hydrogenphosphat-Puffer pH 4.5 versetzt und die wäßrige Phase viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Nach Beseitigung des Lösungsmittel wird das resultierende Rohprodukt in 1 ml Methanol gelöst, mit 200 µl einer ammoniakalischen Methanollösung (2 mmol NH<sub>3</sub>/ml Methanol) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 4 mg (22 %)

R<sub>f</sub> (Dichlormethan/Aceton, 85 : 15): 0.46

IR (Film):    ny    = 3445 (w, br, Sch), 2950 (vs, br, Sch),  
1717 (vs, Sch), 1644 (w), 1466 (m, Sch),  
1370 (m, Sch), 1267 (s, br, Sch), 1179 (s,  
Sch), 984 (s, Sch), 860 (w), 733 (m) cm<sup>-1</sup>

UV (Methanol): lambda<sub>max</sub> (lg epsilon) = 210 (4.16) nm.

MS (20/70 eV): m/e (%) = 475 (28 [M<sup>+</sup>]), 380 (21), 322 (37), 318  
(40), 304 (66), 178 (31), 166 (100), 151  
(29), 140 (19), 96 (38), 81 (20), 57 (26).

Hochauflösung:    C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>O<sub>5</sub>NS    ber.:    475.2392 für [M<sup>+</sup>]  
gef.    475.2384

#### Beispiel 9:

#### Verbindung 6b

50 mg (0.091 mmol) 3,7-Di-O-formyl-epothilon A (werden in 1 ml Dichlorethan gelöst, mit 2 ml (0.013 mol) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) versetzt und 12 Stunden bei 90 °C gerührt.

**Beispiel 10:**  
**Verbindung 6c**

5 mg (0.009 mmol) 3,7-Di-O-acetyl-epothilon werden in 1 ml Methanol gelöst, mit 150 µl einer ammoniakalischen Methanollösung (2 mmol NH<sub>3</sub>/ml Methanol) versetzt und über Nacht bei 50 °C gerührt.

Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt mit Hilfe der präparativen Schichtchromatographie (Laufmittel: Toluol/Methanol, 90 : 10).

Ausbeute: 3 mg (67 %)

R<sub>f</sub> (Dichlormethan/Aceton, 90 : 10): 0.55

IR (Film):  $\nu$  = 2934 (s, b, Sch), 1719 (vs, b, Sch), 1641 (m), 1460 (m, Sch), 1372 (s, Sch), 1237 (vs, b, Sch), 1179 (s, Sch), 1020 (s), 963 (s, Sch), 737 (vs) cm<sup>-1</sup>.

UV (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg epsilon) = 210 (4.33) nm.

MS (20/70 eV): m/e (%) = 517 (57 [M<sup>+</sup>]), 422 (58), 318 (31), 194 (20), 181 (34), 166 (100), 151 (31), 96 (96), 81 (32), 69 (27), 55 (29), 43 (69).

Hochauflösung: C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>O<sub>6</sub>NS ber.: 517.2498 für [M<sup>+</sup>]  
gef.: 517 2492

**Beispiel 11:**  
**Verbindung 7a**

20 mg (0.041 mmol) Epothilon werden in 0.5 ml Methanol gelöst, mit 0.5 ml 1 N Natronlauge versetzt und 5 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 1 M Phosphatpuffer pH 7 versetzt und die wäßrige Phase viermal mit Ethylacetat

IR (Film):  $\nu$  = 3441 (m, b, Sch), 2946 (s, Sch), 1732 (vs), 1600 (w), 1451 (m), 1375 (m), 1246 (s, b, Sch), 1013 (m, b, Sch)  $\text{cm}^{-1}$

UV (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 211 (3.75), 247 (3.59) nm.

MS (20/70 eV): m/e ( $t$ ) = 567 (1 [ $M^+$ ]), 465 (4), 422 (7), 388 (5), 194 (5), 182 (7), 168 (65), 164 (17), 140 (100), 97 (10), 71 (22), 43 (27).

Hochauflösung:  $\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{O}_8\text{NS}$  ber.: 567.2866 für [ $M^+$ ]  
gef.: 567.2849

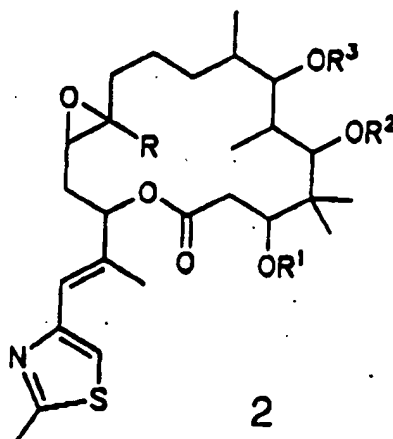
#### Beispiel 13:

50 mg Epothilon A werden in 20  $\mu\text{l}$  Dimethylsulfoxid angelöst und mit 30 ml Phosphatpuffer (pH 7,1, 30 mM) verdünnt. Nach Zugabe von 5 mg Schweineleberesterase (Fa. Boehringer Mannheim) wird 2 Tage bei 30 °C gerührt. Man säuert mit 2 N HCl auf pH 5 an und extrahiert die Epothilonsäure 7 mit Ethylacetat. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft. Ausbeute 48 mg (96 %).

#### Beispiel 14:

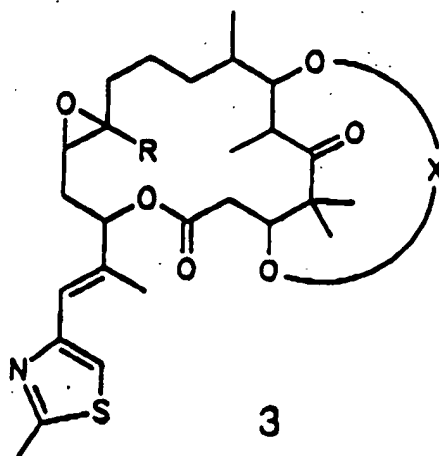
48 mg Epothilonsäure 7 werden in 6 ml THF abs. gelöst und unter Rühren mit 40  $\mu\text{l}$  Triethylamin und 16  $\mu\text{l}$  2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid versetzt. Nach 15 min wird vom Niederschlag abfiltriert und innerhalb von 15 min unter schnellem Rühren in eine siedende Lösung von 20 mg 4-Dimethylaminopyridin in 200 ml Toluol abs. getropft. Nach weiteren 10 min wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand zwischen Ethylacetat/Citratpuffer (pH 4) verteilt. Der Eindampfrückstand der organischen Phase ergibt nach präparativer HPLC Trennung 15 mg Epothilon A.

2. Epothilonderivat der Formel 2

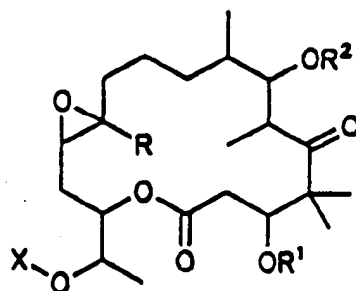


wobei  $R = H, C_{1-4}\text{-Alkyl}$ ;  $R^1, R^2, R^3 = H, C_{1-6}\text{-Alkyl}, C_{1-6}\text{-Acyl},$   
 Benzoyl,  $C_{1-4}\text{-Trialkylsilyl}$ , Benzyl, Phenyl,  $C_{1-6}\text{-Alkoxy-}$ ,  $C_6\text{-}$   
 Alkyl-, Hydroxy- und halogensubstituiertes Benzyl bzw. Phenyl;  
 und es sich bei den in den Resten enthaltenen Alkyl- bzw. Acyl-  
 gruppen um gradkettige oder verzweigte Reste handelt.

3. Epothilonderivat der Formel 3



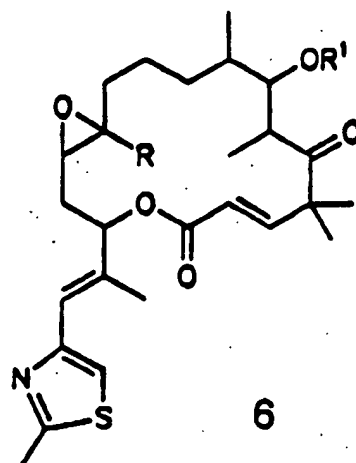
5. Epothilonderivat der Formel 5



5

wobei  $R = H, C_{1-4}$ -Alkyl;  $R^1, R^2 = H, C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{1-6}$ -Acyl, Benzoyl,  $C_{1-4}$ -Trialkylsilyl, Benzyl, Phenyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxy-,  $C_6$ -Alkyl-, Hydroxy- und halogensubstituiertes Benzyl bzw. Phenyl; und es sich bei den in den Resten enthaltenen Alkyl- bzw. Acylgruppen um gradkettige oder verzweigte Reste handelt, und X Wasserstoff,  $C_{1-18}$ -Alkyl,  $C_{1-18}$ -Acyl, Benzyl, Benzoyl und Cinnamoyl bedeutet.

6. Epothilonderivat der Formel 6



6

wobei  $R = H, C_{1-4}$ -Alkyl und  $R^1 = H, C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{1-6}$ -Acyl, Benzoyl,  $C_{1-4}$ -Trialkylsilyl, Benzyl, Phenyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxy-,  $C_6$ -Alkyl-, Hydroxy- und halogensubstituiertes Benzyl bzw. Phenyl

Epothilonderivat der Formel 7 gemäß Anspruch 7 oder als Produkt des Verfahrens gemäß Anspruch 8

- (a) nach der Yamaguchi-Methode oder
- (b) nach der Corey-Methode oder
- (c) nach der Kellogg-Methode

in das Epothilonderivat der Formel 2 umwandelt und dieses Umwandlungsprodukt isoliert.

10. Mittel für den Pflanzenschutz in der Landwirtschaft und Forstwirtschaft und/oder im Gartenbau, bestehend aus einem oder mehreren der Verbindungen gemäß einem der vorangehenden Ansprüche oder einer oder mehreren dieser Verbindungen neben einem oder mehreren üblichen Träger(n) und/oder Verdünnungsmittel(n).

11. Therapeutisches Mittel, insbesondere zum Einsatz als Cytostatikum, bestehend aus einer oder mehrerer der Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 oder einer oder mehrerer der Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 neben einem oder mehreren üblichen Träger(n) und/oder Verdünnungsmittel(n).

BB

50.degree. and the reaction mixt. was adjusted to pH 7 with 1 M phosphate buffer to give 2 isomers, each in 19% yield.

L4 ANSWER 14 OF 15 CAPLUS COPYRIGHT 1999 ACS  
 ACCESSION NUMBER: 1997:443365 CAPLUS  
 DOCUMENT NUMBER: 127:81289  
 TITLE: Preparation of epothilone derivatives as agrochemicals and pharmaceuticals  
 INVENTOR(S): Hofle, Gerhard; Kiffe, Michael  
 PATENT ASSIGNEE(S): Gesellschaft Fur Biotechnologische Forschung MbH (Gbf), Germany; Hofle, Gerhard; Kiffe, Michael  
 SOURCE: PCT Int. Appl., 38 pp.  
 CODEN: PIXXD2  
 DOCUMENT TYPE: Patent  
 LANGUAGE: German  
 FAMILY ACC. NUM. COUNT: 2  
 PATENT INFORMATION:

| PATENT NO.                                                                | KIND | DATE     | APPLICATION NO. | DATE     |
|---------------------------------------------------------------------------|------|----------|-----------------|----------|
| WO 9719086                                                                | A1   | 19970529 | WO 96-EP5080    | 19961118 |
| W: JP, US                                                                 |      |          |                 |          |
| RW: AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE    |      |          |                 |          |
| DE 19542986                                                               | A1   | 19970522 | DE 95-19542986  | 19951117 |
| DE 19639456                                                               | A1   | 19980326 | DE 96-19639456  | 19960925 |
| EP 873341                                                                 | A1   | 19981028 | EP 96-939097    | 19961118 |
| R: AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LI, LU, NL, SE, MC, PT, IE, FI |      |          |                 |          |
| PRIORITY APPLN. INFO.:                                                    |      |          | DE 95-19542986  | 19951117 |
|                                                                           |      |          | DE 96-19639456  | 19960925 |
|                                                                           |      |          | WO 96-EP5080    | 19961118 |

OTHER SOURCE(S): MARPAT 127:81289

AB The title compds., e.g., I [R = H, C1-4 alkyl; R1, R2 = H, C1-6 alkyl, C1-6 acyl, benzoyl, C1-4 trialkylsilyl, benzyl, Ph, C1-6 alkoxy, C6 alkyl-, hydroxy-, and halo-substituted benzyl or phenyl; X, Y = H, halo, pseudohalo, OH, acyloxy, alkoxy, benzoyloxy; or YZ = O, bond; however, I may not be epothilone A or B], useful as agrochems. and pharmaceuticals (no data), are prepd. Thus, epothilone A in acetone contg. trifluoroacetic acid was heated overnight at 50.degree. and the reaction mixt. was adjusted to pH 7 with 1 M phosphate buffer to give 2 isomers, each in 19% yield.

L4 ANSWER 15 OF 15 CAPLUS COPYRIGHT 1999 ACS  
 ACCESSION NUMBER: 1994:52841 CAPLUS  
 DOCUMENT NUMBER: 120:52841  
 TITLE: Epothilone derivatives  
 INVENTOR(S): Hoefle, Gerhard; Bedorf, Norbert; Gerth, Klaus; Reichenbach, Hans  
 PATENT ASSIGNEE(S): Gesellschaft fuer Biotechnologische Forschung mbH (GBF), Germany  
 SOURCE: Ger. Offen., 10 pp.  
 CODEN: GWXXBX  
 DOCUMENT TYPE: Patent  
 LANGUAGE: German  
 FAMILY ACC. NUM. COUNT: 1  
 PATENT INFORMATION:



| PATENT NO.                                                     | KIND | DATE     | APPLICATION NO. | DATE     |
|----------------------------------------------------------------|------|----------|-----------------|----------|
| DE 4138042                                                     | A1   | 19930527 | DE 91-4138042   | 19911119 |
| DE 4138042                                                     | C2   | 19931014 |                 |          |
| WO 9310121                                                     | A1   | 19930527 | WO 92-EP2656    | 19921119 |
| W: AU, CA, FI, HU, JP, KR, NO, US                              |      |          |                 |          |
| RW: AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, SE |      |          |                 |          |
| AU 9229437                                                     | A1   | 19930615 | AU 92-29437     | 19921119 |
| PRIORITY APPLN. INFO.:                                         |      |          | DE 91-4138042   | 19911119 |
|                                                                |      |          | WO 92-EP2656    | 19921119 |

OTHER SOURCE(S): MARPAT 120:52841

AB Fungicidal antibiotic epothilones I (R1 = H, alkyl, acyl, Li, etc.; R2 = H, Me) and a fermentative process for their prepn. are claimed. The process for their prepn. comprises the fermn. of *Sorangium cellulosum* in the presence of a resin. During the fermn. epothilone A (R1 = R2 = H) and epothilone B (R1 = H, R2 = Me) are bound to the resin. Agrochem. fungicides contg. epothilone A and epothilone B

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**